



Vectores Virales en Terapia Génica

Aplicados en el Síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa por déficit de Adenosina Desaminasa (SCID-ADA).

Julia María Coronas Serna. Tutor: Luis Miguel Bedoya del Olmo.

Grado en Farmacia. Facultad de Farmacia. UCM. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. UCM.

Trabajo Fin de Grado. Madrid, 30 de Junio de 2015



Introducción

Terapia Génica (TG)¹: Modificar el material genético de las células de un individuo con la finalidad de prevenir, paliar o curar una enfermedad.

Objetivos

- 1) La TG en SCID-ADA.
- 2) Avances en vectores virales.
- 3) Ensayos clínicos TG en SCID-ADA.

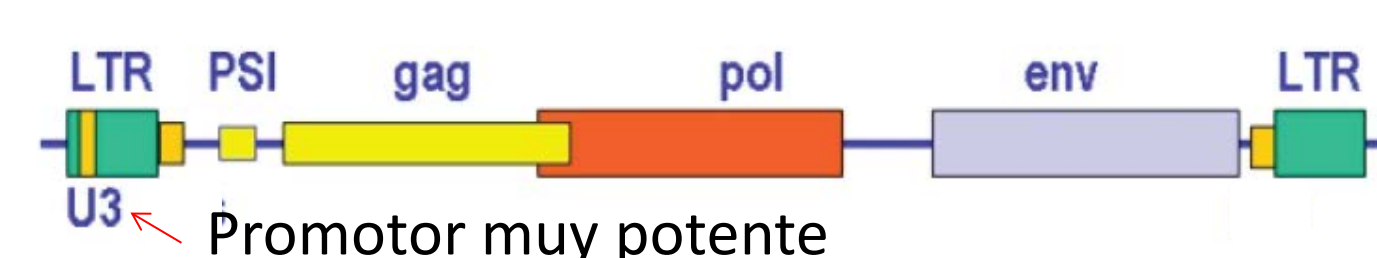
Metodología

- Bibliografía: PubMed (NCBI).
- Base de datos de ensayos clínicos⁵.

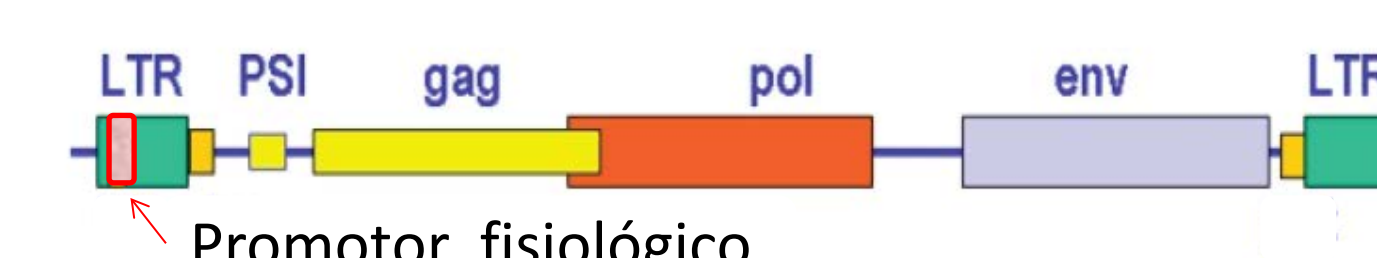
Resultados y Discusión

Nuevos vectores virales: Minimizar el riesgo de mutagénesis insercional

→ **Vector γ -Retroviral**



→ **Vector Autoinactivado γ -Retroviral (SIN)**



→ **Vector lentiviral**

✓ Integración más segura

→ **Vector SIN-lentiviral**

✓ Promotor del EF1 α

Ensayos Clínicos:

Registro*	Estado	País	Vector
NCT00018018	Completo (2001-14)	EEUU	γ -Retroviral
NCT00599781	Completo (2008)	Italia	γ -Retroviral
NCT00794508	Activo (2008-15)	EEUU	γ -Retroviral
NCT00598481	Inicio (2008-15)	UK	γ -Retroviral
NCT01279720	Reclutando (2011-12)	UK	γ -Retroviral
NCT01380990	Inicio (2011-12)	UK	SIN- lentiviral
NCT01852071	Reclutando (2013-15)	EEUU	SIN- lentiviral
NCT02022696	Completo (2013-15)	EEUU	SIN- lentiviral

Tabla 2: Ensayos clínicos de TG para SCID-ADA⁵.
*Número de registro⁵.

Bibliografía

1. SETGyC. Sociedad Española de Terapia Génica y Celular. [Online].; 2015 [visto 16 Mayo 2015]. Disponible en: <http://www.setgyc.es/>.
2. Kaufmann KB *et al.* Gene therapy on the move. EMBO Molecular Medicine. 2013; 5: p. 1642–1661.
3. Novo Villaverde FJ. Human Molecular Genetics. Open course.Tema 12.3.1 Terapia Génica. Vectores virales. Universidad de Navarra. [Online].; 2012 [visto 5 Mayo 2015]. Disponible en: <http://www.unav.es/ocw/genetica/tema12-3-1.html>.
4. Bleijs R. Gene Therapy Net. [Online].; 2015 [visto 15 Mayo 2015]. Disponible en: <http://www.genetherapy.net/>.
5. US National Institutes of Health. Database of Clinical Trials. [Online].; 2015 [visto 28 Mayo 2015]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/>.
6. Candotti F *et al.* Gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency: clinical comparison of retroviral vectors and treatment plans. Blood. 2012; 120(18): p. 3635-3646.

Las dos fotografías pertenecen a David Vetter (1971-1983), paciente de SCID-X1. Tomado de <http://www.cbsnews.com/> [visto 10 Junio 2015]

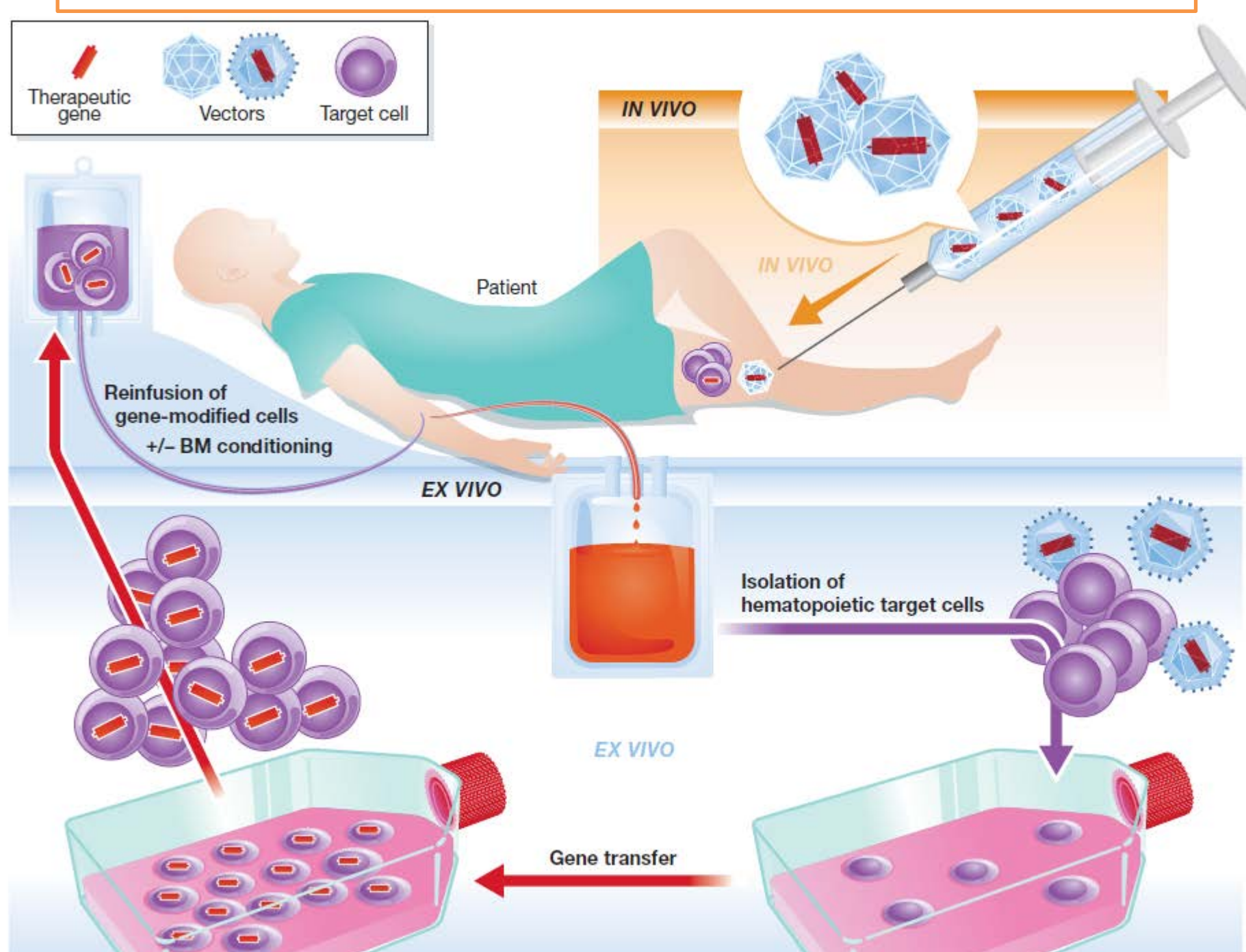


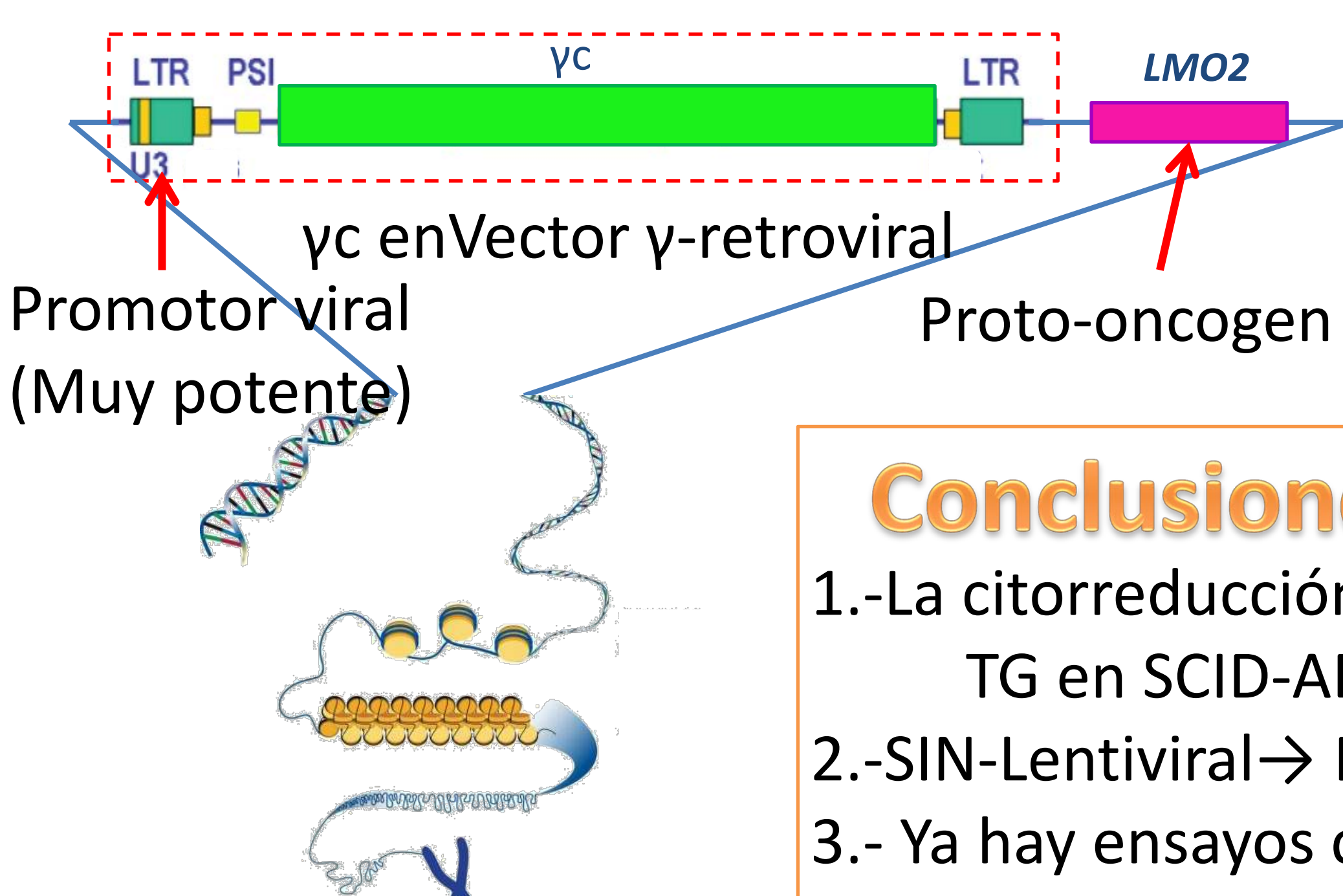
Fig. 1: Terapia génica *ex vivo* vs. *in vivo*.²

Vectores virales: son virus recombinantes defectivos, transfieren el DNA terapéutico pero no son patógenos³.

Características del virus.	Adenovirus	AAV*	Retrovirus	Lentivirus
Genoma	dsDNA	ssDNA	ssRNA(+)	ssRNA(+)
Capsida	Icosaédrica	Icosaédrica	Icosaédrica	Icosaédrica
Envoltura	Desnudo	Desnudo	Envuelto	Envuelto
Tamaño genoma	39-38 kb	5 kb	3-9 kb	3-9 kb
Interacción con el genoma	No integrativo	No integrativo	Integrativo	Integrativo
Transduce también en células que no se dividen	Sí	Sí	No	Sí
Expresión del transgen	Transitoria	Larga duración	Larga duración	Larga duración
Aplicación	In vivo	In vivo	Ex vivo	Ex vivo
Ejemplo	Gendicine®	Glybera®	SCID-ADA	SCID-ADA

Tabla 1: Principales Vectores Virales⁴.

*Virus Adenoasociados



Promotor viral (Muy potente)

Conclusiones

- 1.-La citorreducción y suspensión de ERT→ Éxito de TG en SCID-ADA.
- 2.-SIN-Lentiviral→ Menor riesgo mutagénesis.
- 3.- Ya hay ensayos clínicos con SIN-Lentiviral para SCID-ADA.

Fig. 2: Mutagénesis insercional en SCID-X1.

Esquema del lugar de integración en 4 de los 5 casos.